



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer : 93810197.9

(51) Int. Cl.⁵ : **C08B 37/08, A61K 7/48,**
C08J 5/18, // C08L5/08

(22) Anmeldetag : 18.03.93

(30) Priorität : 27.03.92 CH 981/92

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung :
 29.09.93 Patentblatt 93/39

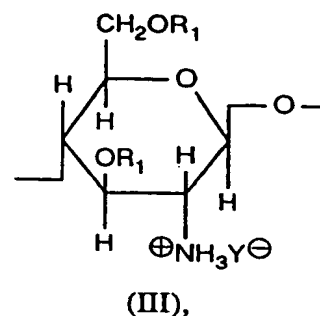
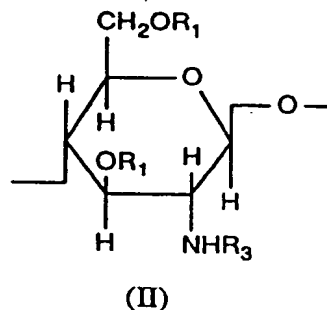
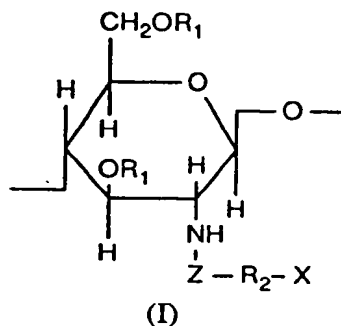
(84) Benannte Vertragsstaaten :
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder : **CIBA-GEIGY AG**
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

(72) Erfinder : **Lohmann, Dieter, Dr.**
Mittelweg 56
CH-4142 Münchenstein (CH)
 Erfinder : **Randell, Donald Richard, Dr.**
75 Mauldeth Road, Heaton Mersey
Stockport, Cheshire (GB)

(54) **N-Substituierte Chitosanderivate, ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung.**

(57) Chitosanderivate mit Strukturelementen der Formeln I, II und III in statistischer Verteilung.



worin die R_1 unabhängig voneinander für H oder den Rest $-Z-R_2-X$ stehen, R_3 H oder Acetyl darstellt, Y das Anion $O-Z-R_2-X$ bedeutet, und

(a) Z für $-CO-$ oder $-SO_2-$ steht, X $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$ oder $-CH_2PO(OH)_2$ bedeutet und $R_2-CHR_4CR_5(OH)-$ darstellt, R_4 $-H$, $-OH$, C_1-C_4 -Alkoxy oder C_1-C_4 -Alkyl ist, und R_5 H oder C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, oder

(b) Z für $-CO-$ steht, X $-CO_2H$ bedeutet und $R_2-CHR_6-CHR_7-CH(OH)-$ oder $-CHR_8-CHR_9-CHR_{10}-CH(OH)-$ darstellt, R_6 , R_7 , R_8 und R_{10} unabhängig voneinander $-H$, $-OH$, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy und R_9 $-H$, $-OH$, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder $-CO_2H$ bedeuten,

sowie deren Ester und Salze, wobei das Chitosanderivat insgesamt mindestens 2 Strukturelemente enthält und bezogen auf ein Mol des Chitosanderivats 30 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel I, 60 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel II und 30 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel III enthalten sind, und sich die Molprozentage zu 100 % addieren. Sie eignen sich als Befeuchtungsmittel und zur Verhinderung von Haftung und/oder Bildung von festen Belägen auf anorganischen oder organischen Substraten.

EP 0 563 013 A2

Die Erfindung betrifft Chitosanderivate, deren Aminogruppen mit Hydroxacyl substituiert sind, das eine Carbonsäure-, Phosphonsäure- oder Sulfonsäuregruppe enthält oder deren Ester und Salze, ein Verfahren zu deren Herstellung durch die Umsetzung eines Chitosans mit einem 4- bis 6-gliedrigen Lacton oder einem 4-gliedrigen Sulton, das Sulfonsäureester-, Phosphonsäureester- oder Carbonsäureester- oder CCl_3 -Gruppen enthält, und CCl_3 -Gruppen anschliessend hydrolysiert, Estergruppen gegebenenfalls in Säuregruppen und Säuregruppen anschliessend gegebenenfalls in Salze überführt, sowie deren Verwendung zur Verhinderung von Haftung und/oder Bildung von festen Belägen auf anorganischen oder organischen Substraten, sowie deren Verwendung als Befeuchtungsmittel der Haut und Schleimhäute.

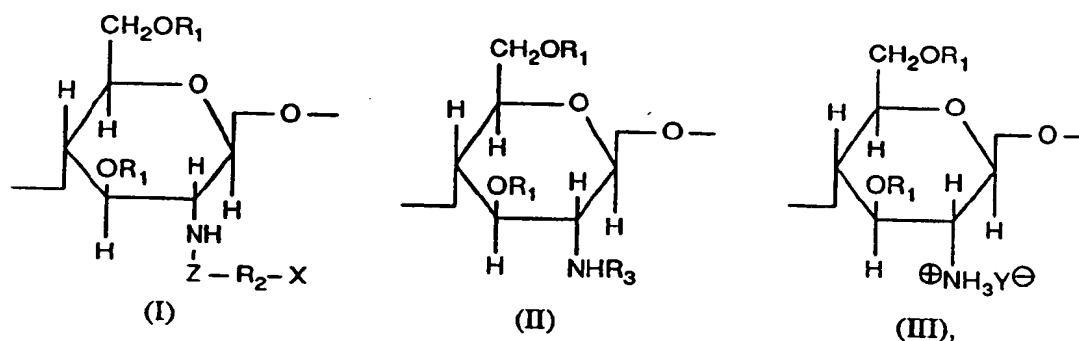
In der DE-A-2 222 733 sind Chitosanderivate beschrieben, deren Aminogruppen mit Carboxyalkyl substituiert sind. Sie werden durch die Umsetzung von Chitosan mit cyclischen Anhydriden wie zum Beispiel Bernsteinsäureanhydrid hergestellt. Hydroxylsubstituierte Anhydride werden nicht erwähnt und bei der Beschreibung des Herstellungsverfahrens sogar ausgeschlossen. Diese Chitosanderivate können als Sesquestriermittel, Detergentien und als Zusätze für kosmetische Mittel oder pharmazeutische Präparate verwendet werden.

In der DE-A-3 432 227 werden Sulfopropyllderivate des Chitosans beschrieben, die durch die Umsetzung von Chitosan mit 1,3-Propansulton erhalten werden, und die als Zusätze zu kosmetischen Mitteln verwendet werden.

K. Kurita et al. beschreiben im Polymer Journal 22, No. 5, Seiten 429 bis 434 (1990) die Umsetzung von Chitosan mit γ -Butyrolacton zur Herstellung γ -hydroxybutanoyl substituiert Chitosanderivate. E. Loubaki et al. beschreiben im Eur. Polym. J., 25, No. 4, Seiten 379 bis 384 (1989) eine ähnliche Modifizierung des Chitosans mit β -Propiolacton und δ -Gluconolacton.

Chitosanderivate, deren N-Substituent Hydroxylgruppen und saure Gruppen enthält, und die dadurch zur Bildung von Salzen fähig sind, sind noch nicht bekannt. Es wurde nun gefunden, dass man solche Chitosanderivate in guten Ausbeuten und guter Qualität erhält, wenn man anstelle von reaktionsträgen Lactonen solche mit einer aktivierenden Gruppe in α -Stellung zum Ringsauerstoff verwendet. Sie eignen sich in vielen Anwendungen als Ersatz für Hyaluronsäure.

Ein Gegenstand der Erfindung sind oligomere und polymere Chitosanderivate mit Strukturelementen der Formeln I, II und III in statistischer Verteilung,



worin die R_1 unabhängig voneinander für H oder den Rest $-Z-R_2-X$ stehen, R_3 H oder Acetyl darstellt, Y das Anion $O-Z-R_2-X$ bedeutet, und

- (a) Z für $-\text{CO}-$ oder $-\text{SO}_2-$ steht, X $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ oder $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ bedeutet und R_2 $-\text{CHR}_4\text{CR}_5(\text{OH})$ darstellt, R_4 $-\text{H}$, $-\text{OH}$, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_1 - C_4 -Alkyl ist, und R_5 H oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, oder
 (b) Z für $-\text{CO}-$ steht, X $-\text{CO}_2\text{H}$ bedeutet und R_2 $-\text{CHR}_6-\text{CHR}_7-\text{CH}(\text{OH})-$ oder $-\text{CHR}_6-\text{CHR}_9-\text{CHR}_{10}-\text{CH}(\text{OH})-$ darstellt, R_6 , R_7 , R_8 und R_{10} unabhängig voneinander $-\text{H}$, $-\text{OH}$, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy und R_9 $-\text{H}$, $-\text{OH}$, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder $-\text{CO}_2\text{H}$ bedeuten,

sowie deren Ester und Salze, wobei das Chitosanderivat insgesamt mindestens 2 Strukturelemente enthält und bezogen auf ein Mol des Chitosanderivats 30 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel I, 60 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel II und 30 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel III enthalten und sich die Molprozent zu 100 % addieren.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Chitosanderivat insgesamt mindestens 4 Strukturelemente, wobei Oligomere vorzugsweise 4 bis 50, besonders bevorzugt 6 bis 30 Strukturelemente enthalten. Polymere Chitosanderivate können zum Beispiel bis zu 10 000, vorzugsweise bis zu 8000 und besonders bevorzugt bis zu 5000 Strukturelemente enthalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Chitosanderivat 50 bis 100 Mol-% Strukturelemente

der Formel I, 50 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel II und 20 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel III, wobei sich die Molprozentage zu 100 % addieren. Besonders bevorzugt enthält das Chitosanderivat 60 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel I, 40 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel II und 10 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel III, wobei sich die Molprozentage zu 100 % addieren.

- 5 In den Strukturelementen I, II und III steht (a) Z bevorzugt für -CO- und X bevorzugt für -CO₂H oder -CH₂PO(OH)₂ oder Z für -SO₂- und X für -CO₂H.

Wenn R₄ bis R₁₀ Alkyl bedeuten, so kann es sich um Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl oder n-, i- oder t-Butyl handeln. Bevorzugt bedeuten R₄ bis R₁₀ als Alkyl Methyl oder Ethyl.

- 10 Wenn R₄ bis R₁₀ Alkoxy bedeuten, so kann es sich um Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy handeln. Bevorzugt bedeuten R₄ bis R₁₀ als Alkoxy Methoxy.

Bevorzugt stellen R₄ und R₆ bis R₁₀ H, OH, Methyl oder Methoxy dar und R₅ H oder Methyl.

- Einige Beispiele für R₂ sind -CH₂CH(OH)-, -CH₂C(CH₃)(OH)-, -CH(OH)CH(OH)-, -CH(CH₃)CH(OH)-, -CH(OCH₃)CH(OH)-, -CH₂CH₂CH(OH)-, -CH(OH)CH₂CH(OH)-, -CH(OH)CH(OH)CH(OH)-, -CH(CH₃)CH₂CH(OH)-, -CH₂CH(OH)CH(OH)-, -CH(OCH₃)CH(OH)CH(OH)-, -CH₂CH(OCH₃)CH(OH)-, -CH₂CH₂CH₂CH(OH)-, -CH₂CH₂CH(OH)CH(OH)-, -CH₂CH(OH)CH(OH)CH(OH)-, -CH₂CH(COOH)CH₂CH(OH)-, -CH₂CH(OH)CH(CH₃)CH(OH)- und -CH₂CH(OH)CH(OCH₃)CH(OH)-. Besonders bevorzugt stellt R₂ -CH₂CH(OH)- und -CH₂C(CH₃)(OH)- dar.

- Die Carboxyl- beziehungsweise Phosphonsäuregruppe kann verestert sein, zum Beispiel mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Alkohol, der 1 bis 30, bevorzugt 1 bis 20, und besonders bevorzugt 1 bis 12 C-Atome enthält. Beispiele sind Alkanole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol, Hexanol, Heptanol, Octanol, Nonanol, Decanol, Undecanol, Dodecanol, Tetradecanol, Octadecanol; Polyoxaalkanole wie Ethylenglykolmonomethylether oder -ethylether, Diethylenmonomethylether oder -ethylether, Oligoethylenglykole oder Oligopropylenglykole oder Mischpolymere davon mit insgesamt bis zu 20, bevorzugt bis zu 12 Monomereinheiten; Cycloalkanole wie Cyclopentanol und Cyclohexanol; Benzylalkohol und mit C₁-C₁₂-Alkyl substituierte Benzylalkohole; Phenol und mit C₁-C₁₂-Alkyl substituierte Phenole.

- Die Carboxyl- beziehungsweise Phosphonsäuregruppen können auch als Salze ausgebildet sein. Es kann sich zum Beispiel um Metalle der Haupt- und Nebengruppen des Periodensystems der Elemente handeln, wie zum Beispiel die Metalle der dritten, vierten und fünften Hauptgruppe und den Nebengruppen des periodischen Systems der chemischen Elemente. Besonders geeignet sind Li, Na, K, Mg, Ca, Sr, Ba, B, Al, Ga, In, Sn, Pb, Sb, Bi, Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, Sc, Y, La, Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Fe, Co, Ni, Ru; Rh, Pd, Os, Ir, Pt und die Lanthanidenmetalle Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, HO, Er, Tm, Yb und Lu. Bei Verwendung mehrwertiger Metalle können die entsprechenden Kationen als Vernetzer der Oligomer- beziehungsweise Polymerketten wirken. Bevorzugte Metalle sind die Alkali- und Erdalkalimetalle. Die Salze können auch als Aminsalze ausgebildet sein, zum Beispiel als Ammoniumsalze oder als Salze von primären, sekundären oder tertiären Aminen, die bevorzugt 1 bis 20 und besonders bevorzugt 1 bis 12 C-Atome enthalten, oder als Salze von Polyaminen mit primären, sekundären und/oder tertiären Amingruppen und bevorzugt 2 bis 20, besonders bevorzugt 2 bis 16 C-Atomen, oder als Salze eines Polymeren mit Aminogruppen in wiederkehrenden Strukturelementen.

- Einige Beispiele für Amine sind Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, n-Propylamin, i-Propylamin, Di-n-propylamin, Di-i-propylamin, Tri-n-propylamin, Tri-i-propylamin, n-Butylamin, Di-n-butylamin, Tri-n-butylamin, Hexylamin, Dodecylamin, Octadecylamin, Eicosylamin, Morpholin, N-Methylmorpholin, Piperidin, N-Methylpiperidin, Anilin, N-Methylanilin, N-Dimethylanilin, Pyridin, Pyrimidin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin.

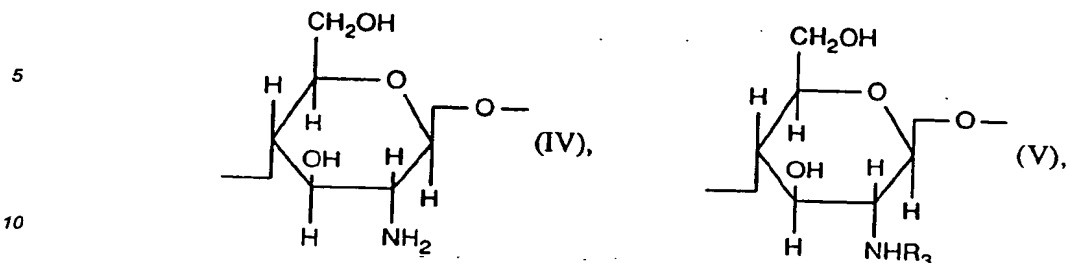
- Einige Beispiele für Polyamine sind Ethylendiamin, N,N'-Dimethylethylendiamin, Diethylentriamin, Triethylentetramin, 1,3-Diaminopropan, 1,3-Dimethylaminopropan, 1,4-Diaminobutan, Piperazin, Phenylendiamin, Naphthylendiamin, 4,4'-Diaminodiphenyl, 4,4'-Diaminodiphenylether, 4,4'-Diaminodiphenylthioether und 4,4'-Diaminodiphenylmethan.

- Einige Beispiele für Polymere mit Aminogruppen sind Poly(aminosaccharide) wie Chitosan selbst und Polygalaktosamin, Albumin oder Polyethylenimin, niedermolekulare Polyamide mit endständigen Aminogruppen und aminoalkylierte Polyacrylsäure- oder Polymethacrylsäureamide.

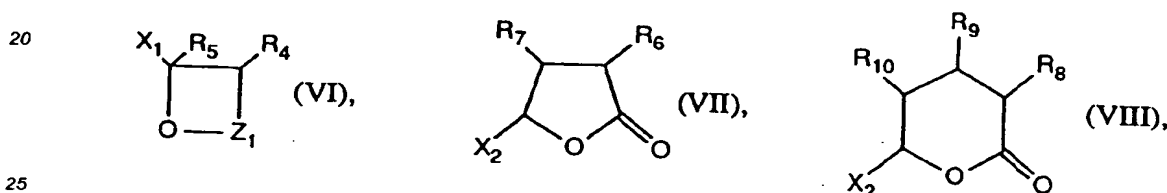
- Die erfindungsgemässen Chitosanderivate können in einfacher Weise durch die Umsetzung von Chitosan mit β-, γ- oder δ-Lactonen oder β-Sultononen erhalten werden, die eine veresterte Carboxylgruppe oder eine CCl₃-Gruppe in α-Stellung zum Ringsauerstoffatom enthalten, wobei die CCl₃-Gruppe anschliessend hydrolysiert und gegebenenfalls die Estergruppen in Säuregruppen und die Säuregruppen gegebenenfalls in Salze übergeführt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Chitosanderivate mit insgesamt mindestens 2 Strukturelementen der Formeln I, II und III in statistischer Verteilung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Chitosan mit insgesamt mindestens 2 Strukturelementen der

Formeln IV und V in statistischer Verteilung,



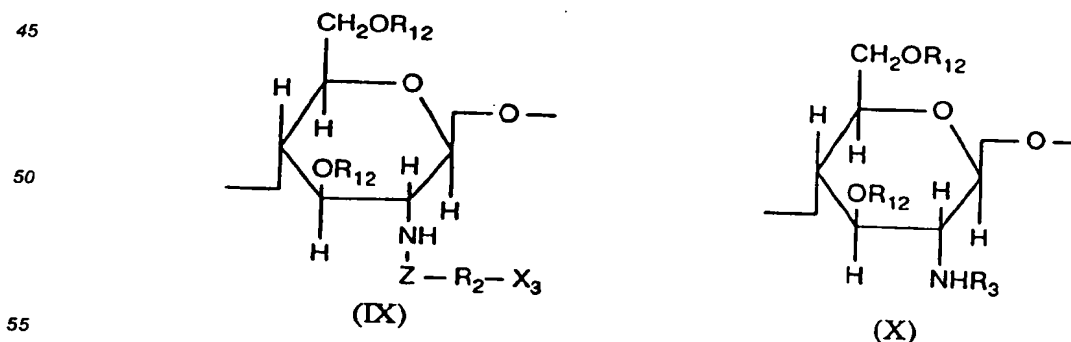
15 worin R_3 für Acetyl oder H steht, wobei das Chitosan 30 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel IV und 70 bis 0 Mol-% der Strukturelemente der Formel V enthält, bezogen auf 1 Mol des Chitosans, in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels mit mindestens 30 Mol-% eines Lactons der Formeln VI, VII oder VIII, bezogen auf das Chitosan,



30 umsetzt, worin R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 und R_{10} die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, Z_1 für $=CO$ oder $=SO_2$ steht, X_1 - CCl_3 , $-CO_2R_{11}$, $-CH_2CO_2R_{11}$ oder $-CH_2PO(OR_{11})_2$ bedeutet, X_2 - CO_2R_{11} darstellt, und R_{11} der um die Hydroxylgruppe verminderte Rest eines Alkohols mit 1 bis 20 C-Atomen bedeutet, und die erhaltenen Chitosanderivate, worin X_1 für $-CCl_3$ steht, unter alkalischen Bedingungen unter Bildung der entsprechenden Carbonsäuresalze hydrolysiert, die Carbonsäuresalze und Ester gegebenenfalls in die entsprechenden Säuren überführt und die Säuren gegebenenfalls in Salze überführt. Die Carbonsäuresalze können durch Einstellung des pH-Wertes der Reaktionsmischung in die entsprechenden erfindungsgemässen Säuren übergeführt und auch als solche isoliert werden.

35 Das erfindungsgemässe Verfahren ermöglicht überraschend erstmals die Herstellung von N-acylierten Chitosanen mit Säure- und Hydroxygruppen in der N-Acylgruppe. Besonders vorteilhaft ist hierbei die Verwendung der CCl_3 -Gruppen enthaltenden β -Lactone und -Sultone, da diese CCl_3 -Gruppen in einfacher Weise in die Carboxylgruppe übergeführt werden können. Die Reaktion führt unter milden Reaktionsbedingungen zu hohen chemischen Umsätzen, wobei man sogar vollständige Substitutionen an der NH_2 -Gruppe des Chitosans erzielen kann und Nebenreaktionen weitgehend vermieden werden können.

40 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die als Zwischenprodukte verwendeten Chitosanderivate mit Strukturelementen der Formeln IX und X in statistischer Verteilung,



worin die R_{12} unabhängig voneinander für H oder den Rest $-Z-R_2-X_3$ stehen, R_3 H oder Acetyl darstellt, Z für $-CO-$ oder $-SO_2-$ steht, X_3 - CCl_3 bedeutet und R_2 $-CHR_4CR_5(OH)-$ darstellt, R_4 -H, $-OH$, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_1 -

C₄-Alkyl ist, und R₅ H oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, wobei das Chitosanderivat insgesamt mindestens 2 Strukturelemente enthält und bezogen auf 1 Mol des Chitosanderivats 30 bis 100 Mol.-% Strukturelemente der Formel IX und 70 bis 0 Mol.-% Strukturelemente der Formel X enthält.

R₁₂ steht bevorzugt für H, und X₃ bedeutet bevorzugt -CCl₃. Z stellt bevorzugt -CO- dar. Für R₂, R₄ und R₅ gelten die zuvor angegebenen Bevorzugungen. Besonders bevorzugt stellt R₂ die Reste -CH₂CH(OH)- und CH₂C(CH₃)(OH)- dar. Für die Anzahl der Strukturelemente und den Gehalt an Strukturelementen gelten die zuvor für die erfindungsgemässen Chitosansäuren, -säureester und -säuresalze angegebenen Bevorzugungen.

Es hat sich als zweckmässig erwiesen, das käufliche Chitosan vor der Umsetzung zu aktivieren, indem man das Chitosan zum Beispiel in verdünnter Essigsäure löst, ungelöste Anteile abfiltriert und dann mit verdünnten wässrigen Basen, zum Beispiel NaOH bis zu einem pH-Wert von etwa 8-9 versetzt und so das Chitosan wieder ausgefällt. Man entfernt die Salze nach bekannten Methoden, zum Beispiel durch Auswaschen oder Dialyse. Das Produkt kann dann durch wiederholtes Zentrifugieren mit einem Nichtlösungsmittel, zum Beispiel Ethern wie Dioxan, entwässert werden. Man erhält so Produkte mit Wassergehalten von etwa 3 bis 10 Gew.-%, die stark gequollen sind und eine hohe Reaktionsfähigkeit aufweisen. Je nach Reaktionsbedingungen und dem Wassergehalt des verwendeten Chitosans können bei der Umsetzung durch Hydrolyse Hydroxycarbonsäuren gebildet werden, die durch Salzbildung zu Chitosanderivaten mit Strukturelementen der Formel III führen. Diese Reaktion kann aber durch milde Bedingungen vollständig unterdrückt werden, so dass auch Chitosanderivate ohne Strukturelemente der Formel III zugänglich sind. Bei drastischen Reaktionsbedingungen, höheren Wassergehalten beziehungsweise Acetylgruppengehalten des Chitosans können als Endprodukte hochquellbare Gele erhalten werden, die leicht vernetzt sind.

Bei der Umsetzung kann auch in geringem Umfang eine Reaktion der freien Hydroxylgruppen mit den Lactonen stattfinden, was aber durch die Wahl der Reaktionsbedingungen weitgehend unterdrückt werden kann. Chitosanderivate, worin in den Strukturelementen der Formeln I, II und III R₁ für H steht, sind bevorzugt.

Der Anteil der Strukturelemente der Formel II hängt zum einen vom Gehalt an Acetylgruppen im Chitosan und zum anderen von der Reaktivität der verwendeten Lactone und dem erzielbaren Substitutionsgrad ab. Käufliche Chitosane können bis zu 70 Mol.-% acetylhaltige Strukturelemente der Formel V enthalten.

Oligomere Chitosane sind zum Beispiel durch einen hydrolytischen Abbau der Polymeren zugänglich, zum Beispiel mit verdünnten Mineralsäuren wie Salzsäure. Die erhaltenen Oligomerengemische werden dann mit zum Beispiel NaOH neutralisiert und mittels Diafiltration über eine Membran von Salzen und niedermolekularen Anteilen befreit. Die erhaltenen Oligomerengemische können als solche verwendet oder zuvor in bekannter Weise fraktioniert werden. Oligomere Chitosane können auch durch eine Deacetylierung von Chitosan oligomeren erhalten werden, zum Beispiel deacetylierte Chitobiose oder Chitohexaose, die auch kommerziell erhältlich sind.

Die erfindungsgemäss zu verwendenden Lactone sind bekannt, teilweise käuflich oder nach bekannten Verfahren herstellbar.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann zum Beispiel so durchgeführt werden dass man das Chitosan in einem Lösungsmittel löst oder suspendiert, und dann in eine Lösung des Lactons einträgt, wobei diese Stufe vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt wird. Danach rührt man das Reaktionsgemisch bei gegebenenfalls erhöhten Temperaturen weiter und lässt ausreagieren. Die Reaktion kann bei Temperaturen von 0 bis 150 °C, bevorzugt 10 bis 120 °C und besonders bevorzugt 20 bis 100 °C durchgeführt werden.

Die Reaktion wird vorteilhaft unter Ausschluss von Feuchtigkeit, zum Beispiel Luftfeuchtigkeit oder einem Wassergehalt in Lösungsmitteln, durchgeführt. Im allgemeinen führt man das Verfahren zweckmässig unter einer trockenen Inertgasatmosphäre durch, zum Beispiel aus Edelgasen (Helium oder Argon) oder Stickstoff.

Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel polare aprotische Lösungsmittel, die alleine oder in Mischung von mindestens zwei Lösungsmitteln verwendet werden können und das verwendete Chitosan lösen oder quellen. Die Lösungsmittel können auch als Suspensionsmittel eingesetzt werden. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Ether (Dibutylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenglykoldimethylether, Ethylenglykoldiethylether, Diethylenglykoldiethylether, Triethylenglykoldimethylether), halogenierte Kohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan), N-alkylierte Carbonsäureamide und Lactame (N,N-Dimethylformamid, N,N-Diethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid, N-Methylpyrrolidon, N-Acetylpyrrolidon, N-Methylcaprolactam), Sulfoxide (Dimethylsulfoxid), Sulfone (Dimethylsulfon, Diethylsulfon, Trimethylsulfon, Tetramethylsulfon), substituierte Benzole (Benzonitril, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol, 1,2,4-Trichlorbenzol, Nitrobenzol), Nitrile (Acetonitril, Propionitril). Geeignet sind auch aromatisch-aliphatische Ether wie zum Beispiel Methyl- oder Ethylphenylether, und Ketone wie zum Beispiel Aceton, Methylethylketon, Methylpropylketon, Dipropylketon, Dibutylketon und Methylisobutylketon.

Eine Gruppe bevorzugter Lösungsmittel sind cyclische Ether, N-alkylierte Säureamide und Lactame, Sulfoxide und Sulfone.

Die erhaltenen Reaktionsprodukte können entweder nach bekannten Verfahren isoliert und gereinigt oder auch direkt anschliessend hydrolysiert und/oder in Salze übergeführt werden.

Die Reaktionsprodukte mit CCl_3 -Gruppen werden vorteilhaft mit wässrigen Alkalimetallbasen, zum Beispiel KOH oder NaOH hydrolysiert, wobei je nach Einstellung des pH-Wertes nach der Reaktion in an sich bekannter Weise die Säuren oder deren Natrium- beziehungsweise Kaliumsalze isoliert werden können.

Die erfindungsgemässen Ester können ebenfalls wie zuvor beschrieben mit wässrigen Alkalimetallbasen zu den Säuren hydrolysiert beziehungsweise zu den Salzen umgewandelt werden. Erfindungsgemässe Ester, zum Beispiel Benzylester, können auch katalytisch mit Wasserstoff in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren in die gewünschten Carbonsäuren umgewandelt werden. Ferner ist es möglich, die Estergruppe in eine leicht hydrolysierbare Gruppe umzuwandeln, zum Beispiel mit Trimethylbromsilan, und dann erst diese Gruppe hydrolytisch unter Bildung von Carbonsäuregruppen abzuspalten.

Die Herstellung von Salzen aus den erfindungsgemässen Chitosansäuren oder deren Alkalimetallsalzen kann in an sich bekannter Weise durch die Umsetzung mit Metallsalzen von zum Beispiel Mineralsäuren oder Carbonsäuren in wässriger Lösung erfolgen, wobei insbesondere bei Verwendung mehrwertiger Metallsalze die Chitosansäuresalze unlösliche Polyelektrolytgele bilden. Geeignete Metalle sind zuvor erwähnt worden. Geeignete Metallsalze sind zum Beispiel Oxide, Hydroxide, Fluoride, Chloride, Bromide, Sulfate, Nitrite, Nitrate, Phosphite, Phosphate, Formiate und Acetate.

Die Herstellung von Salzen aus den erfindungsgemässen Chitosansäuren und Ammoniak, Mono- oder Polyaminen oder polymeren Polyaminen kann in der gleichen Weise erfolgen, wobei man auch bei Verwendung von Polyaminen oder polymeren Polyaminen wasserunlösliche Polyelektrolytgele erhält.

Die Isolierung der erfindungsgemässen Chitosanderivate kann nach bekannten Methoden durch zum Beispiel Filtration erfolgen, wobei lösliche Produkte zuvor durch Zugabe von Nichtlösungsmitteln oder durch Einstellung des pH-Wertes ausgefällt werden können. Die Produkte können auch mittels Dialyse oder Leiten über Ionenaustauscherharze isoliert werden. Zur Reinigung können die Produkte gewaschen und anschliessend getrocknet werden, ohne dass hierbei eine vollständige Trocknung erforderlich ist, und die gereinigten Produkte Wassergehalte von bis zu 40 Gew.-% und mehr aufweisen können. Die Produkte können ferner zu Pulvern vermahlen werden. Besonders vorteilhaft ist eine Gefriertrocknung, die zu voluminösen und watteartigen Produkten führt, die besonders leicht löslich und sehr reaktiv sind.

Bei den erfindungsgemässen Chitosanderivaten handelt es um feste Produkte, die in wässrigen oder wässrig-alkalischen Medien oder in polaren organischen Lösungsmitteln gut löslich oder hochquellbar sind. Die freien Säuren oder deren Salze mit nichttoxischen Kationen sind physiologisch verträglich und biologisch abbaubar. Die Produkte eignen sich für die verschiedensten Anwendungen.

Die erfindungsgemässen Chitosanderivate, besonders die Salze und Säuren, sind Polyampholyte mit filmbildenden und sequestrierenden Eigenschaften auch in Gegenwart von Erdalkalimetallionen. Auf Grund ihrer ausgeprägten sequestrierenden Wirkung für Schwermetallionen bei schon geringen Konzentrationen können die Produkte zur Entfernung solcher Kationen aus kontaminiertem Wasser verwendet werden, zum Beispiel zur Entfernung von Eisen- oder Kupferionen aus Leitungswasser. Ferner können sie als Sequestrieremittel in der Nahrungsmittelindustrie, der pharmazeutischen Industrie und der Textilindustrie eingesetzt werden, sowie auch als Detergentien alleine oder in Kombination mit kationischen, anionischen oder neutralen Detergentien.

Die erfindungsgemässen Chitosanderivate weisen eine überraschend gute komplexierende Wirkung für Metallionen auf, wodurch die Ausfällung von polymeren Metallsalzen, besonders bei mehrwertigen Kationen, günstig beeinflusst oder verhindert werden kann. Ferner zeigen sie eine modulierende Wirkung bei Kristallisationsvorgängen, besonders auf die Bildung von Kristallkeimen, deren Wachstum und die Morphologie der gebildeten Kristalle und deren Grössenverteilung, sowie auf die Aggregations- und Adhäsionseigenschaften. Sie eignen sich daher zur Wasserbehandlung, um zum Beispiel die Abscheidung von Belägen in wasserführenden Systemen (Wasserbehandlungsanlagen), zum Beispiel auf Gefässwänden, Membranen oder Leitungen zu verhindern. Sie können auch zur Vorbehandlung von Textilien, zum Beispiel Baumwolle verwendet werden. Die erfindungsgemässen Chitosanderivate verhindern auch die Bildung von Belägen aus anorganischen und/oder organischen Bestandteilen. Sie eignen sich daher auch als Zusätze in Zahnpflegemitteln zur Verhinderung der Bildung von Zahnbelägen, sowie als Zusätze zu Waschmitteln.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung von Haftung und/oder Bildung von festen Belägen auf anorganischen oder organischen Substraten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man einer Flüssigkeit oder einem Mittel, das sich in Kontakt mit einem anorganischen oder organischen Substrat befindet, mindestens eines der erfindungsgemässen Chitosanderivate zusetzt, bevorzugt aber 0,01 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-%.

Die erfindungsgemässen Chitosanderivate haben filmbildende Eigenschaften. Beim Eindampfen von wässrigen Lösungen bilden sich transparente, feste und Wasser enthaltende Filme, die Luft- und Feuchtigkeitsdurchlässig sind. Auf Grund dieser Eigenschaft und ihrer wasserspeichernden Wirkung eignen sie sich

auch als Befeuchtungsmittel für die Haut oder der Schleimhäute in kosmetischen und pharmazeutischen Präparaten, als Mittel zur Aufrechterhaltung der Gelenkbeweglichkeit (Schmiermittelwirkung ähnlich wie Hyaluronsäure), und für Wundverbände. Kosmetische Präparate sind zum Beispiel Haut- und Haarpflegemittel und Deodorantien. Die erfindungsgemässen Chitosanderivate, besonders daraus hergestellte Gele und auch die Ester, eignen sich ferner zur Herstellung von Präparaten mit einer über einen längeren Zeitraum kontrollierten Wirkstoffabgabe.

Die erfindungsgemässen Chitosanderivate weisen in wässrigen Lösungen auch eine viskositätssteigernde und dispergierende Wirkung auf, wodurch sie sich als Zusätze in Suspensionen, Emulsionen und wässrigen Lösungen eignen, zum Beispiel bei der Herstellung von Lebensmitteln oder Wirkstoffkonzentraten sowie Farbstoff- und Pigmentzubereitungen.

Die erfindungsgemässen Chitosanderivate können auch biocidische Wirkungen, zum Beispiel bakteriostatische, fungistatische oder algicide Wirkungen besitzen.

Besonders bevorzugt und ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemässen Chitosanderivate, besonders der Säuren oder Alkalimetallsalze, zur Verhinderung von Haftung und/oder Bildung von festen Belägen auf anorganischen oder organischen Substraten. Die Beläge, die häufig eine krustenartige Konsistenz besitzen, können sich aus anorganischen und/oder organischen Bestandteilen zusammensetzen, zum Beispiel Salzen und Polymeren auch biologischen Ursprungs. Bei den Substraten kann es sich um anorganische und/oder organische Materialien oder um biologische Materialien handeln, zum Beispiel Glas, Keramiken, Metalle und Metallegierungen, natürliche oder synthetische Kunststoffe, Papier, Textilien, Leder, oder pflanzliche oder tierische Organe oder Gewebe. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemässen Chitosanderivate als Befeuchtungsmittel der Haut oder der Schleimhäute.

Es wurde ferner überraschend gefunden, dass die erfindungsgemässen Chitosanderivate mit Polyepoxiden vernetzt werden können und hierbei wasserquellbare aber wasserunlösliche Produkte mit guten mechanischen Eigenschaften erhalten werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind vernetzte Chitosanderivate, erhältlich durch die Umsetzung von erfindungsgemässen Chitosanderivaten mit mindestens einem Polyepoxid, das durchschnittlich mindestens zwei Epoxidgruppen im Molekül enthält.

Als Polyepoxide eignen sich zum Beispiel Glycidylverbindungen mit durchschnittlich zwei Epoxidgruppen im Molekül. Als Glycidylverbindungen kommen vor allem solche mit zwei an ein Heteroatom (z.B. Schwefel, vorzugsweise Sauerstoff oder Stickstoff) gebundenen Glycidylgruppen, β -Methylglycidylgruppen oder 2,3-Epoxycyclopentylgruppen in Frage; genannt seien insbesondere Bis-(2,3-epoxycyclopentyl)-ether; Diglycidylether von mehrwertigen aliphatischen Alkoholen, wie 1,4-Butandiol, oder Polyalkylenglykolen, wie Polypropylenglykole; Diglycidylether von cycloaliphatischen Polyolen, wie 2,2-Bis-(4-hydroxycyclohexyl)-propan; Diglycidylether von mehrwertigen Phenolen, wie Resorcin, Bis-(p-hydroxyphenyl)-methan, 2,2-Bis-(p-hydroxyphenyl)-propan (=Diomethan), 2,2-Bis-(4'-hydroxy-3',5'-dibromphenyl)-propan, 1,3-Di-(p-hydroxyphenyl)-ethan; Di-(β -methylglycidyl)-ether der oben angeführten zweiwertigen Alkohole oder zweiwertigen Phenole; Diglycidylester von Dicarbonsäuren, wie Phthalsäure, Terephthalsäure, Δ_4 -Tetrahydrophthalsäure und Hexahydrophthalsäure; N,N-Diglycidyl-derivate von primären Aminen und Amiden und heterocyclischen, zwei N-Atome enthaltenden Stickstoffbasen, und N,N'-Diglycidyl-derivate von disekundären Diamiden und Diaminen, wie N,N-Diglycidylanilin, N,N-Diglycidyltoluidin, N,N-Diglycidyl-p-aminophenyl-methyl-ether, N,N'-Dimethyl-N,N'-diglycidyl-bis-(p-aminophenyl)-methan; N,N'-Diglycidyl-N-phenyl-isocyanurat; N,N'-Diglycidylethylenharnstoff; N,N'-Diglycidyl-5,5-dimethyl-hydantoin, N,N'-Diglycidyl-5-isopropyl-hydantoin, N,N-Methylen-bis-(N,N'-diglycidyl-5,5-dimethylhydantoin), 1,3-Bis-(N-glycidyl-5,5-dimethylhydantoin)-2-hydroxypropan; N,N'-Diglycidyl-5,5-dimethyl-6-isopropyl-5,6-dihydro-uracil, Triglycidylisocyanurat.

Bevorzugt sind solche Polyepoxide, die in stark polaren Lösungsmitteln löslich sind, und besonders solche, die in Wasser löslich sind.

Eine bevorzugte Gruppe von Polyepoxiden sind glycidylierte aliphatische Diöle und Polyoxaalkylendiöle, Novolake, Hydantoine, Aminophenole, Bisphenole und aromatische Diamine oder cycloaliphatische Epoxidverbindungen. Besonders bevorzugte Polyepoxide sind glycidylierte aliphatische Diöle und Polyoxaalkylendiöle, Kresolnovolake, Bisphenol-A- und Bisphenol-F-diglycidylether, oder Mischungen hiervon.

Insbesondere bevorzugt sind wasserlösliche glycidylierte aliphatische Diöle und Polyoxaalkylendiöle, da man das Vermischen mit den erfindungsgemässen Chitosanderivaten in einfacher Weise in wässrigen Systemen durchführen kann.

Zur Herstellung der erfindungsgemässen vernetzten Produkte können auch zusätzlich Härtungsbeschleuniger verwendet werden. Beispiele sind 3-Ethyl-4-methylimidazol, Triamylammoniumphenolat; Mono- oder Polyphenole (Phenol, Diomethan, Salicylsäure); und Phosphorsäure. Härtungsbeschleuniger und Katalysatoren werden üblicherweise in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-% zugegeben, bezogen auf die Polyepoxidverbindung.

Die Menge des verwendeten Polyepoxids richtet sich hauptsächlich nach dem gewünschten Vernetzungsgrad und den damit verbundenen Eigenschaften. Vorteilhaft sind bis zu 50 %, bevorzugt bis zu 35 % und besonders bevorzugt bis zu 25 % der Strukturelemente der erfindungsgemässen Chitosanderivate vernetzt.

Die Herstellung der vernetzten Derivate kann in an sich bekannter Weise erfolgen, zum Beispiel durch Vermischen der Komponenten gegebenenfalls zusammen mit einem Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel, das dann mittels Erwärmung entfernt wird. Die Mischung kann dann thermisch vernetzt werden, zum Beispiel durch Erwärmen auf 50 bis 200 °C.

Die vernetzten Chitosanderivate eignen sich besonders zur Herstellung von wasserquellbaren und mechanisch stabilen Formkörpern, wobei die Formgebung mit der Herstellung verbunden werden kann. So kann man Filme und Folien herstellen, die als Membranen oder Wundverbände verwendbar sind, oder man kann Kapseln oder Umhüllungen für Wirkstoffe herstellen, wobei die Wirkstoffabgabe an die Umgebung verzögert wird und kontinuierlich erfolgt.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

15 A) Herstellung von Zwischenprodukten

Beispiel A1: Umsetzung eines Chitosans mit R(-)-4-Trichlormethyl-2-oxetanon.

20 a) Aktivierung des Chitosans

Zur Aktivierung wird ein käufliches Produkt (Fluka: mittleres Molekulargewicht $\bar{M} \sim 75\,000$, Acetylgruppegehalt 4,5 %) in 5%iger Essigsäure gelöst; von ungelösten Anteilen abfiltriert, und aus dem Filtrat durch Versetzen mit 2N Natronlauge bis zu einem pH-Wert von 8-9 wieder ausgefällt. Das gequollene weisse Produkt wird durch mehrmaliges Zentrifugieren, Abdekantieren und Wiederaufschlännen mit destilliertem Wasser oder durch Dialyse der wässrigen Suspension von Salzen befreit. Anschliessend wird das Produkt durch wiederholtes Zentrifugieren mit Dioxan bis zu einem Wassergehalt von 9,8 % entwässert. Eine lyophilisierte Probe dieses Materials ergibt bei der Titration mit 0,1 N HCl unter Berücksichtigung des Wassergehaltes von 9,8 % einen Basengehalt von 5,11 m Val/g. Für die Mehrzahl der nachfolgenden Umsetzungen wird direkt das Dioxan-haltige aktivierte Polymergel eingesetzt.

30 b) Umsetzung mit R(-)-4-Trichlormethyl-2-oxetanon

546,2 g des Chitosangels (entsprechend 25 g Chitosan = 0,115M) werden in 500 ml trockenem N-Methylpyrrolidon (NMP) unter Zusatz von 25 g LiCl suspendiert und dann portionenweise bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 58,9 g R(-)-4-(Trichlormethyl)-2-oxetanon (0,310 M) in 1 l NMP gegeben. Die entstandene Suspension wird in einem Sulfierkolben mit Rückflusskühler, Flügelrührer und Innenthermometer unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit unter Stickstoffatmosphäre 1 Stunde gerührt, dann auf 55°C aufgeheizt und während 24 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wird das erhaltene klare Gel unter starkem Rühren mit 5 Liter Aceton ausgefällt. Die feine Suspension wird über eine Sinternutsche filtriert und mit destilliertem Wasser chloridfrei gewaschen. Das erhaltene Produkt wird nochmals in Methanol suspendiert und erneut filtriert. Eine kleine Probe wird im Vakuum sorgfältig getrocknet und ergibt bei der Elementaranalyse ein Cl/N-Verhältnis von 3,06.

40 Beispiele A2-A10:

Die in Tabelle 1 aufgeführten Produkte werden gemäss Beispiel A1 hergestellt. In den Beispielen A2 und A5-A8 wird R-, in Beispiel A3 S- und in Beispiel A4 R,S-4-Trichlormethyl-2-oxetanon verwendet und in den Beispielen A9 und A10 wird S-4-Trichlormethyl-4-methyl-2-oxetanon verwendet. Als Lösungsmittel wird Dimethylsulfoxid (DMSO) verwendet (Beispiele A2 bis A4 100 ml, Beispiele A5 bis A7 800 ml, Beispiel A8 400 ml, Beispiel A9 und A10 200 ml). Die Menge an LiCl beträgt 5 g (Beispiele A2 bis A4), 40 g (Beispiele A5 bis A7), 20 g (Beispiel A8), 10 g (Beispiele A9 und A10). Weitere Angaben befinden sich in Tabelle 1. Bei Beispiel A9 beträgt die Reaktionszeit 32 Stunden bei 80°C und bei Beispiel A10 24 Stunden bei 80°C und 24 Stunden bei 100°C. In der letzten Kolonne sind der Gehalt an Cl und N in m Val CCl_3/g beziehungsweise m Val N/g und in Klammern das Cl/N-Verhältnis angegeben.

Tabelle 1

Bsp. Nr.	Chitosan	Menge Oxetanon	Substitutionsgrad (%)	Gehalt Cl/N
5 A2	5,0 g=0,031 Mol Sigma; 6,3% Acetyl	11,7 g=0,062 Mol	92	8,43/2,71 (3,11)
10 A3	5,0 g=0,031 Mol Fluka; \bar{M} 2×10^6 ; 4,5% Acetyl	11,7 g=0,062 Mol	100	9,02/2,57 (3,5)
15 A4	5,0 g=0,031 Mol Fluka; \bar{M} 2×10^6 ; 4,5% Acetyl	11,7 g=0,062 Mol	100	9,22/2,49 (3,7)
20 A5	20 g=0,124 Mol Fluka; \bar{M} 2×10^6 ; 4,5% Acetyl	47,10 g=0,248 Mol	95	8,09/2,48 (3,26)
25 A6	20 g=0,124 Mol Fluka; \bar{M} $7,5 \times 10^5$; 4 % Acetyl	47,10 g=0,248 Mol	94	8,47/2,50 (3,38)
30 A7	20 g=0,124 Mol Fluka; \bar{M} 7×10^4 ; 4,3 % Acetyl	47,10 g=0,248 Mol	97	8,26/2,49 (3,31)
35 A8	10 g=0,062 Mol Chitosan von Bsp. A6, aktiviert	23,6 g=0,124 Mol	100	7,95/2,57 (3,01)
40 A9	5,0 g=0,031 Mol Fluka; \bar{M} 2×10^6 ; 4,5 % Acetyl	12,6 g=0,062 Mol	55	6,06/3,24 (1,84)
45 A10	5,0 g=0,031 Mol aktiviertes Chito- san nach Bsp. A1, aber aus Dioxan lyophilisiert	12,6 g=0,062 Mol	61	4,94/2,99 (1,65)

Beispiel A11:

a) 20 g Chitosan (Fluka, \bar{M} $7,5 \times 10^5$) wird mit 100 ml HCl (37%) bei 75 °C während 75 Minuten partiell abgebaut zu Chitosan-Oligomeren [A. Domard et. al., Int. J. Biol. Macromol. 11, 297 (1989)]. Das erhaltene Oligomerengemisch wird in wässriger Lösung bis zu einem pH-Wert von 8,5 mit 2N NaOH versetzt und durch Diafiltration über eine Membran mit einer Ausschlussgrenze von 1000 von Salzen und sehr niedrigen molekularen Anteilen befreit. Nach der Gefriertrocknung wird ein Oligomerengemisch mit einem mittleren Polymerisationsgrad von etwa 6-20 erhalten.

b) 0,7 g ($4,34 \times 10^{-3}$ Mol) des getrockneten Oligomerengemisches werden in 15 ml trockenem DMSO zusammen mit 750 mg LiCl suspendiert und anschliessend unter Rühren in eine Lösung von 1,65 g ($8,64 \times 10^{-3}$ M) R,S-4-(Trichlormethyl)-2-oxetanon in 15 ml DMSO, enthaltend 750 mg LiCl, eingetragen. Das Gemisch wird in einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff 3 Stunden bei Raumtemperatur und anschliessend 10 Stunden bei 50°C gerührt. Das oligomere Reaktionsprodukt wird mit der 10-fachen Volumenmenge an Dichlormethan ausgefällt. Die Filtration über eine Glasfilternutsche und Nachwaschen mit CH_2Cl_2 und Methanol bis zur Chloridfreiheit des Filtrats ergibt nach Trocknen im Vakuum 950 mg eines bräunlichen, pulverigen Produktes, das ein Cl/N-Verhältnis von 1,52 aufweist.

Beispiel A12:

5 Analog Beispiel A11 werden 150 mg ($7,59 \times 10^{-4}$ Mol) Chitohexaose, die aus kommerziellem Chitohexaosehexahydrochlorid (Ikara Chem. Ind. Tokyo) durch Neutralisieren mit Triethylamin hergestellt wird, in 10 ml trockenem N-Methylpyrrolidon mit 288 mg ($1,52 \times 10^{-3}$ Mol) R(-)-4-Trichlormethyl-2-oxetanon umgesetzt. Es werden 246 mg (Theorie 266 mg) eines beigefarbenen Produktes erhalten, das direkt verseift wird (vergleiche Beispiele B3 und B4).

Beispiel A13:

10 Analog Beispiel A1 werden 2,0 g ($1,24 \times 10^{-2}$ Mol) eines Chitosan-Produktes, das 50 % Aminogruppen und 50 % Acetylaminogruppen enthält (Chitin 50TM, Protan A/S, Norwegen), in N-Methylpyrrolidon (80 ml) unter Zusatz von 4 g LiCl mit 2,36 g ($1,24 \times 10^{-2}$ Mol) R(-)-4-(Trichlormethyl)-2-oxetanon umgesetzt. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei 80°C und weitere 8 Stunden bei 105°C gerührt. Es werden 1,88 g (59 % der Theorie) eines braunbeigen, pulverigen Produktes erhalten, welches ein Cl/N-Verhältnis von 0,55 aufweist, was einem Substitutionsgrad von 36,6 % entspricht.

Beispiel A14:

20 Wie in Beispiel 1 beschrieben werden 5 g Chitosan aktiviert und das erhaltene Dioxan-haltige Gel (69,1 g) wird mit 100 ml DMSO, in dem 5 g LiCl gelöst wurden, suspendiert. Die Suspension wird unter N₂ in eine Lösung von 14 g ($6,2 \times 10^{-2}$ M) R,S-4-Trichlormethyl-β-sulton [D. Borrmann et. al., Chem. Ber. 99, 1245 (1966)] in 100 ml trockenem DMSO und 5 g LiCl eingetragen und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 Minuten entsteht ein klares, gelbliches Gel das weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschliessend wird 25 das Reaktionsgemisch in 2 Liter Aceton unter starkem Rühren ausgefällt. Das erhaltene gelbliche Produkt wird zur Reinigung noch zweimal mit frischem Aceton aufgerührt und anschliessend in 200 ml Methanol sowie in 1 Liter Wasser gequollen, um eingeschlossenes LiCl zu entfernen. Das Produkt wird über eine Glassinternutsche filtriert, mit Wasser chloridfrei gewaschen, lyophilisiert und bei 10^{-4} mbar während 24 Stunden getrocknet. Ausbeute: 6,9 g (58 % der Theorie) hellgelbes Polymerpulver, das elementaranalytisch ein Cl/N-Verhältnis von 3,09 m und ein Cl/S-Verhältnis von 3,31 aufweist.

Beispiel A15:

35 Analog Beispiel A14 werden 2 g ($1,24 \times 10^{-2}$ Mol) Chitin 50 in 80 ml trockenem DMSO mit 4 g LiCl mit 2,79 g ($1,24 \times 10^{-2}$ Mol) Trichlormethyl-β-sulton umgesetzt. Die erhaltene Reaktionsmischung lässt man 24 Stunden bei 50°C und anschliessend 5 Stunden bei 80°C ausreagieren. Es werden 2,44 g weisses Polymerpulver erhalten, das ein Cl/N-Verhältnis von 1,1 aufweist.

B) HerstellungsbeispieleBeispiel B1:

40 Das Produkt gemäss Beispiel A1 wird in methanolfeuchtem Zustand direkt der Verseifung unterworfen. Dazu wird das Produkt bei Raumtemperatur in 750 ml Wasser suspendiert und unter Eiskühlung innerhalb von 45 Minuten mit einer Lösung von 34,1 g NaOH in 254 ml Wasser versetzt. Die entstandene viskose Suspension wird weitere 14 Stunden bei 0-5°C gerührt, anschliessend für weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur. Eine Titration des Reaktionsgemisches mit 1N HCl ergibt, dass 3,2 Äquivalente der Base reagiert hatten, der Umsatz also vollständig ist. Die Produktlösung wird mit 2N HCl auf pH 8,0 eingestellt und über eine Glassinternutsche filtriert. Zur Entfernung der enthaltenen anorganischen Salze wird die Lösung anschliessend einer 50 Diafiltration unterworfen, und die chloridfreie Lösung dann lyophilisiert. Das erhaltene weisse, styroporartige Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 29,9 g entsprechend 69,5 % der Theorie; Wassergehalt 19,11 Gew. %; Carboxylgehalt 3,57 m Val/g (Theorie 3,61).

Beispiel B2:

55 Zur Herstellung des Natriumsalzes wird eine dreiprozentige wässrige Lösung des gemäss Beispiel B1 erhaltenen Produktes mit der berechneten Menge 2N Natronlauge versetzt, die Lösung dialysiert und anschliessend lyophilisiert. In quantitativer Ausbeute wird ein weisses hochporöses Material erhalten, das sich leicht

in Wasser löst.

Beispiel B3:

- 5 Die Verseifung des Produktes gemäss Beispiel A12 mit 5 Äquivalenten NaOH in wässriger Suspension gemäss Beispiel B1 ergibt das Natriumsalz des Chitohexaose-hexa-malamids in einer Ausbeute von 135 mg entsprechend 73 % der Theorie, nachdem das Produkt in einem Dialyseschlauch mit einer Ausschlussgrenze von $M = 1000$ (Spectrapor Nr. 6) von Salzen befreit wird.

10 Beispiel B4:

- Die entsprechende Hexa-carbonsäure aus dem Salz gemäss Beispiel B3 wird hergestellt durch Lösen des erhaltenen Na-Salzes in 5 ml Wasser, Ansäuern der Lösung mit 0,1 N HCl auf pH 3,0 und erneute Dialyse, wie im Beispiel B3 beschrieben. Es werden 93 mg (77,5 % der Theorie) eines leicht gelblichen Pulvers erhalten, das einen Carboxylgruppengehalt von 3,52 m Val/g aufweist.

Beispiel B5:

- 20 Analog Beispiel A14 werden 10,0 g (0,062 M) aktiviertes Chitosan (138,2 g Dioxan-haltiges Gel) in 400 ml trockenem DMSO und 16 g LiCl mit 13,7 g (0,062 M) 4-(Diäthylphosphonomethyl)-2-oxetanon (J.G. Dingwall et. al., J. Chem. Soc., Perkin Trans I 1986, S. 2081) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei 60°C gerührt und dann aufgearbeitet. Es werden 7,5 g eines weissen Polymerpulvers erhalten, das ein P/N-Verhältnis von 0,12 aufweist.

25 Beispiel B6:

- In einem 100 ml Sulfierkolben mit Rührer, Rückflusskühler und Innenthermometer werden in einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff 3 g (0,0145 M) 2-Oxetanon-4-carbonsäure-benzylester in 25 ml trockenem Dioxan gelöst. In diese Lösung werden bei Raumtemperatur 2,31 g (0,0132 M) aktiviertes Chitosan (nach Beispiel A1; 33,1 g Dioxan-haltiges Chitosan-Gel) eingetragen und während 18 Stunden gerührt. Anschliessend wird 8 Stunden auf 60°C und weitere 48 Stunden auf 100°C erwärmt. Der Verbrauch an β -Lakton in der Reaktionsmischung als Indiz für das Fortschreiten der Umsetzung kann durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit Toluol/Essigester 1:1 als Laufmittel verfolgt werden. Das Reaktionsprodukt wird anschliessend durch Ausfällen in 500 ml Diethylether isoliert, filtriert und dreimal mit je 100 ml Diethylether nachgewaschen.
- 35 Nach Suspendieren in 50 ml Dioxan wird das Produkt lyophilisiert und bei 10^{-2} mbar während 24 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet. Es werden 2,85 g (58,8 % der Theorie) eines weissen pulverförmigen Polymerproduktes erhalten, das nach der Elementaranalyse zu 66,2 % substituiert ist.

Beispiel B7:

- 40 Zur Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe im Produkt gemäss Beispiel B6 werden 2 g des Produktes in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und nach Zusatz von 40 mg Palladiumacetat bei 50°C und 50 bar Wasserstoffdruck während 21 Stunden hydriert. Anschliessend wird über eine Glassinternutsche vom Katalysator abfiltriert. Aus dem Filtrerrückstand wird mit 0,1 N NaOH die polymere Säure extrahiert und mit dem ebenfalls auf pH 8 eingestellten Filtrat vereinigt. Nach dem Dialysieren über eine Membran mit einer Ausschlussgrenze von 1000 und anschliessender Gefriertrocknung werden 1,48 g (83 % der Theorie) weisses Pulver erhalten, das das Natriumsalz der polymeren Säure darstellt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Polymeren in DMSO- d_6 können keine Signale der Benzylgruppen mehr festgestellt werden.

50 Beispiel B8:

- Analog Beispiel B1 wird das Produkt gemäss Beispiel A14 mit Natronlauge verseift. Dazu wird eine Suspension von 5 g ($12,93 \times 10^{-3}$ M) des Produktes in 5 ml Wasser mit einer Lösung von 2,85 g ($71,12 \times 10^{-3}$ M) NaOH in 23 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Dabei geht die Suspension in eine klare Lösung über, die weitere 12 Stunden bei 0-5°C gerührt wird. Eine Titration der Reaktionsmischung mit 0,1N HCl ergibt, dass 3,64 Äquivalente Natronlauge verbraucht werden. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung über eine Glassinternutsche von geringen Gelanteilen abfiltriert, mit 2N HCl-Lösung unter Eiskühlen auf pH 3,0 eingestellt und anschliessend dialysiert gegen destilliertes Wasser über eine Membran mit

einer Ausschlussgrenze von 1000 Dalton. Das Dialysat wird lyophilisiert und das erhaltene Produkt bei 10^{-2} mbar während 24 Stunden getrocknet. Das in 65,3 %iger Ausbeute (2,61 g) erhaltene gelbliche Polymer ergibt bei der Titration mit 0,1 N NaOH einen Carboxylgruppengehalt von 1,67 m Val/g.

5 Beispiele B9-B17:

Analog Beispiel B1 werden die in Tabelle 2 bezeichneten Produkte mit NaOH verseift und die Säuren isoliert.

Tabelle 2

Beispiel Nr.	Edukt aus Beispiel Nr.	Carboxylgruppengehalt (m Val/g)
B9	A2	2,8
B10	A4	3,05
B11	A3	3,1
B12	A5	2,5
B13	A6	3,58
B14	A7	3,36
B15	A8	3,65 (100 % der Theorie)
B16	A9	1,73 (50 % der Theorie)
B17	A13	0,98 (50 % der Theorie)

30 Beispiel B18:

Vernetzung von Chitosan-Malamidsäure mit Metallionen beziehungsweise Polyaminen unter Bildung von Hydrogelen.

Eine 0,5%ige wässrige Lösung (1 ml) des gemäss Beispiel B2 erhaltenen Natriumsalzes wird bei Raumtemperatur mit jeweils 1 ml einer 3%igen wässrigen Lösung der folgenden Reagentien versetzt, wobei die Vernetzung durch die Bildung eines unlöslichen Niederschlages in Form eines Hydrogels angezeigt wird:

Salz	Konsistenz
Aluminiumacetat	weisses Hydrogel
Eisen (III)-nitrat	gelbes Hydrogel
Polyethylenimin	weisses Hydrogel
Chitosan · CH ₃ COOH	weisses Hydrogel
Albumin (aus Rinderblut)	weisses Hydrogel

50 Beispiel B19:

Triethanolammoniumsalz der Chitosan-Malamidsäure.

400 mg (0,00144 M) Produkt gemäss Beispiel B1 werden bei Raumtemperatur in 100 ml destilliertem Wasser gelöst und ungelöste Anteile werden über eine Glassinternutsche abfiltriert. Zu der klaren Lösung werden 215 mg (0,00144 M) Triethanolamin zugetropft. Die erhaltene viskose Lösung kann mit einem Rackel auf Glasplatten oder Polyesterfolien in dünner Schicht (1000 µm) aufgebracht und an der Luft eingetrocknet werden. Es bilden sich dünne, glasklare Filme, die auf Glas gut haften, von einer Polyesterunterlage aber leicht abge-

zogen werden können.

Durch Lyophilisieren der Lösung kann das Triethanolaminsalz der Chitosan-Malamidsäure als weisses, voluminöses, in Wasser gut lösliches Pulver gewonnen werden.

5 Beispiel B20:

Vernetzung von Chitosan-Malamidsäure mit Diepoxiden zu Hydrogelfilmen.

22 ml einer 0,3%igen wässrigen Lösung des Produktes gemäss Beispiel B2 werden bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,01 ml 1,4-Butandiol-diglycidylether in 1 ml Wasser versetzt. Die erhaltene klare Lösung wird wie im Beispiel B19 beschrieben auf einer Polyesterunterlage zu einem Film vergossen. Durch Eintrocknen entsteht ein klarer Film der durch 3-stündiges Erhitzen auf 100°C vernetzt und gehärtet werden kann zu einem wasserquellbaren aber nicht mehr löslichen Ueberzug.

15 Beispiel B21:

Herstellung eines Polyelektrolytgels.

Aequimolare Mengen einer 0,024 molaren wässrigen Lösung des Produktes gemäss Beispiel B2 und einer 0,062 molaren wässrigen Lösung des Chitosan/Essigsäure Salzes werden unter starkem Rühren gemischt. Es entsteht ein Niederschlag, der abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und gefriergetrocknet wird. Das erhaltene voluminöse Polyelektrolyt-Pulver wird bei 10^{-2} mbar während 24 Stunden getrocknet. Es enthält als Komponenten lediglich Chitosan und Aepfelsäure und weist trotz der scharfen Trocknung einen Restwassergehalt von 14,8 Gew-% auf. In Wasser quillt das Produkt zu einem glasklaren sehr voluminösen Gel, das grosse Wassermengen binden kann.

25 Beispiel B22:

Durch Vergiessen der gemäss Beispiel B21 verwendeten Lösung zu einem Film und Einlegen dieses Films in die Lösung von Chitosan-Acetat wird ein wasserunlöslicher Polyelektrolyt-Film erhalten. Der erhaltene Film ist glasklar, stark lichtbrechend und enthält die 50- bis 100-fache Volumenmenge an Wasser. Der Film weist eine Hybridstruktur auf, in dem lediglich an der Oberfläche des Primärfilms aus Chitosan-Malamidsäure das Polyelektrolyt-Gel mit Chitosan als polymerem Gegenion gebildet wird.

Nach dem gleichen Verfahren werden Laminat-Filme der umgekehrten Struktur, nämlich mit Chitosan als Primärfilm und Chitosan-Malamidsäure als polymerem Gegenion hergestellt, die ähnliche Eigenschaften aufweisen.

35 C) Anwendungsbeispiele:

Beispiel C1:

40 Kristallisation von Natriumchlorid unter dem Einfluss von sauren Polysacchariden

Eine Lösung von 204 g Natriumchlorid in 600 ml destilliertem Wasser wird durch ein Membranfilter filtriert und auf 6 Bechergläser verteilt, die eine Abdeckung aus Filterpapier und einen Flügelrührer aufwiesen. Die Rührgeschwindigkeit wird auf 30 Umdrehungen pro Minute eingestellt. Anschliessend wird zu jeder der 6 Lösungen 1 ml einer Lösung zugesetzt, die 1 mg eines der nachstehend aufgeführten Polysaccharide enthält. Die Konzentration an Polysaccharid in der Kristallisationslösung beträgt somit 10 ppm. Anschliessend werden die Lösungen 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt und danach die gebildeten Kristalle durch Filtration isoliert. Anhand von mikroskopischen und rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen werden Form, Grösse, Grössenverteilung, Agglomeratbildung und Adhäsion der Kristalle beurteilt. Die Resultate sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

50

55

Tabelle 3

Polysaccharid	Kristallform und -grösse	Grössenverteilung	Adhäsion
Hyaluronsäure	Würfel verschiedener Grösse, mm-grosse Agglomerate, unregelmässig gewachsen	breit gestreut 5 μ bis 2 mm	angewachsen an Glaswand und Rührer
i-Carrageenan	wie oben, Agglomerate neben mm-grossen Würfeln	breit gestreut 5 μ bis 2 mm	angewachsen an Glaswand und Rührer
x-Carrageenan	wie oben Agglomerate neben mm-grossen Würfeln	breit gestreut 5 μ bis 2 mm	angewachsen an Glaswand und Rührer
Chondroitin-4-sulfat	runde Agglomerate aus vielen Einzelkristallen, Würfelstruktur	weniger heterogen 30-300 μ m	angewachsen an Glaswand und Rührer
Chitosan-Malamidsäure nach Bsp. B1	regelmässige gut ausgebildete Zwilings- bis Vierlinningsaggregate von Oktaederstrukturen	einheitlich 50-100 μ m	kein Ansetzen an Glasteilen
Blindprobe	Würfelagglomerate verschiedener Grösse	breit gestreut 5 μ bis 2 mm	angewachsen an Glaswand und Rührer

Beispiel C2:

Kristallisation von Calciumcarbonat unter dem Einfluss von Polysacchariden Durch Suspendieren von 700 mg CaCO_3 in 700 ml destilliertem Wasser, Einleiten von CO_2 bis zur beinahe vollständigen Lösung und Filtrieren wird eine gesättigte Lösung von Calciumhydrogencarbonat hergestellt. Nach Abfiltrieren der ungelösten Anteile wird die Lösung auf 6 Bechergläser verteilt und wie im Beispiel C1 beschrieben mit jeweils 10 ppm von einem der nachstehend aufgeführten Polysaccharide versetzt. Anschliessend werden die Lösungen 1 Stunde auf 80-85°C erhitzt und die gebildeten CaCO_3 -Niederschläge wie in Beispiel C1 beschrieben beurteilt.

Polysaccharid	Kristallform und -grösse	Grössenverteilung	Adhäsion
Blindprobe	Aggregate aus Nadeln	30-300 μ m	zum Teil harte Kruste an Glasteilen
Hyaluronsäure	Aggregate aus Nadeln	30-300 μ m	zum Teil harte Kruste an Glasteilen
i-Carrageenan	Aggregate aus Nadeln	30-300 μ m	zum Teil harte Kruste an Glasteilen
x-Carrageenan	Aggregate aus Nadeln	30-300 μ m	zum Teil harte Kruste an Glasteilen
Chondroitin-4-sulfat	verwachsene Nadeln, Aggregate	30-300 μ m	zum Teil harte Kruste an Glasteilen
Chitosan-Malamidsäure nach Bsp. C1	Amorphe Platten 5-10 μ m dick	30-100 μ m	Keine Kruste, alles in Suspension

Beispiel C3:

a) Analog Beispiel C1 werden Lösungen hergestellt, die folgende Ionenkonzentrationen enthalten:

375 ppm	Ca	220 ppm	HCO_3^-
183 ppm	Mg	85 ppm	CO_3^{2-}

Nach Zusatz von 2 bzw. 8 ppm eines Polysaccharids werden die Lösungen 30 Minuten auf 70°C erhitzt und nach dem Abkühlen filtriert. In den Filtraten wird die nicht auskristallisierte Calciumkonzentration durch Atomabsorption (bzw. durch Titration mit 0,01 M Ethylendiaminteraessigsäure-Lösung) bestimmt und in Prozent Inhibierung ausgedrückt.

b) In analoger Weise wird gemäss dem standardisierten Downell Test die Inhibierung der Bariumsulfat-Kristallisation mit verschiedenen Polysacchariden bestimmt.

Dazu geht man von einer Lösung aus, die 98,9 ppm Ba^{2+} , 20 000 ppm NaCl und 8 ppm eines Polysaccharids enthält. Die Lösung wird mit Acetatpuffer auf pH 5,5 eingestellt und bei 25°C gehalten. Anschliessend werden 270,5 ppm SO_4^{2-} zugesetzt, nach 4 Stunden vom ausgefallenen BaSO_4 abfiltriert und wie unter a) beschrieben die verbliebene Ba^{2+} -Konzentration in den Filtraten bestimmt.

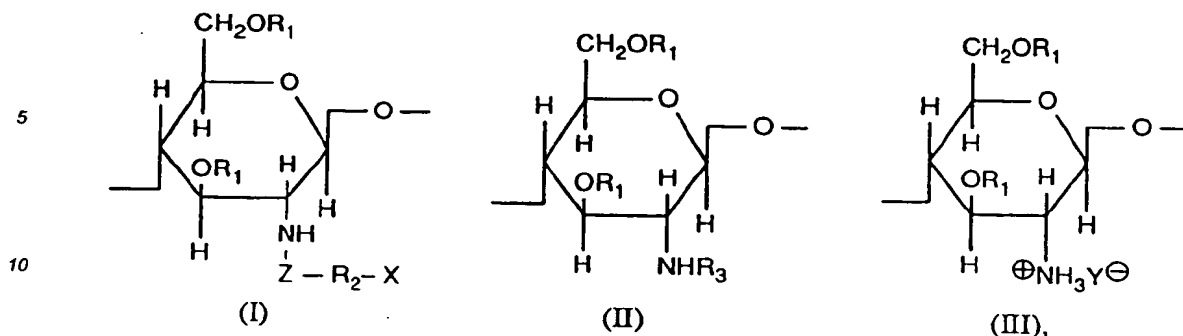
Die erhaltenen Resultate der Kristallisationsinhibierung sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4

Polysaccharid	Konzentration ppm	% Kristallisationsinhibierung Ca-/ MgCO_3	BaSO_4
i-Carrageenan	8	10	0
Chondroitin-4-sulfat-Na	8	0	0
Chondroitin-6-sulfat-Na	8	0	0
x-Carrageenan	8	8,6	0
Xanthan	8	10,6	0
Polygalacturonsäure	8	20	0
Alginsäure	8	27,6	0
Chitosan-Malamidsäure nach Bsp. B2	2	14,6	24,8
Chitosan-Malamidsäure nach Bsp. B2	8	43,6	67,2

Patentansprüche

1. Oligomere und polymere Chitosanderivate mit Strukturelementen der Formeln I, II und III in statistischer Verteilung,



15 worin die R_1 unabhängig voneinander für H oder den Rest $-Z-R_2-X$ stehen, R_3 H oder Acetyl darstellt, Y das Anion $O-Z-R_2-X$ bedeutet, und

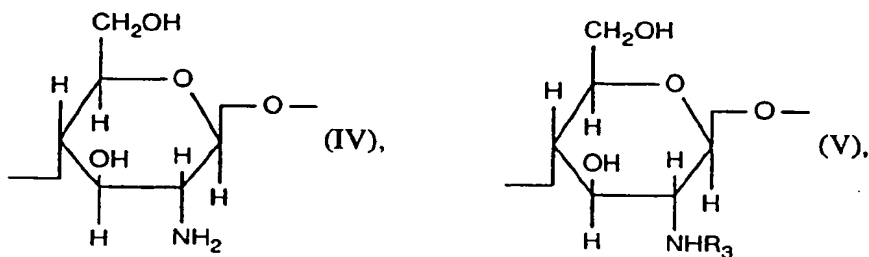
(a) Z für $-CO-$ oder $-SO_2-$ steht, $X-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$ oder $-CH_2PO(OH)_2$ bedeutet und $R_2-CH(R_4)CR_5(OH)-$ darstellt, R_4-H , $-OH$, C_1-C_4 -Alkoxy oder C_1-C_4 -Alkyl ist, und R_5 H oder C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, oder

20 (b) Z für $-CO-$ steht, $X-CO_2H$ bedeutet und $R_2-CH(R_6)-CH(R_7)-CH(OH)-$ oder $-CH(R_8)-CH(R_9)-CH(R_{10})-CH(OH)-$ darstellt, R_6 , R_7 , R_8 und R_{10} unabhängig voneinander $-H$, $-OH$, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy und R_9 $-H$, $-OH$, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder $-CO_2H$ bedeuten,

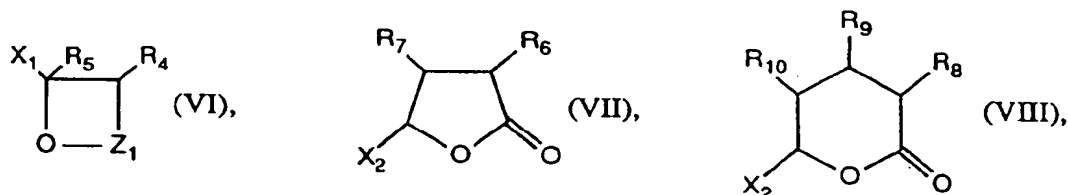
25 sowie deren Ester und Salze, wobei das Chitosanderivat insgesamt mindestens 2 Strukturelemente enthält und bezogen auf ein Mol des Chitosanderivats 30 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel I, 60 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel II und 30 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel III enthalten sind und sich die Molprocente zu 100 % addieren.

2. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie insgesamt mindestens 4 Strukturelemente enthalten.
- 30 3. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Oligomer 4 bis 50 Strukturelemente enthalten.
4. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Oligomer 6 bis 30 Strukturelemente enthalten.
- 35 5. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 50 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel I, 50 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel II und 20 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel III enthalten, wobei sich die Molprocente zu 100 % addieren.
- 40 6. Chitosanderivate gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie 60 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel I, 40 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel II und 10 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel III enthalten, wobei sich die Molprocente zu 100 % addieren.
- 45 7. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Strukturelementen der Formeln I, II und III im Fall (a) Z für $-CO-$ und X für $-CO_2H$ oder $-CH_2PO(OH)_2$ stehen, oder Z- SO_2- und X- CO_2H bedeuten.
8. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 bis R_{10} als Alkyl Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl oder n-, i- oder t-Butyl darstellen.
- 50 9. Chitosanderivate gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 bis R_{10} als Alkyl Methyl oder Ethyl darstellen.
10. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 bis R_{10} als Alkoxy Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy darstellen.
- 55 11. Chitosanderivate gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 bis R_{10} als Alkoxy Methoxy bedeutet.

12. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 und R_6 bis R_{10} H, OH, Methyl oder Methoxy und R_5 H oder Methyl darstellen
13. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$ bedeutet.
14. Chitosanderivate gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ oder $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$ darstellt.
15. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Carboxyl- und Phosphonsäuregruppen als Ester mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Alkohol verestert sind, der 1 bis 30 C-Atome enthält.
16. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Carboxyl- beziehungsweise Phosphonsäuregruppen als Salz eines Metalls der Haupt- und Nebengruppen des Periodensystems der Elemente ausgebildet sind.
17. Chitosanderivate gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Metalle aus der dritten, vierten und fünften Hauptgruppe und den Nebengruppen des periodischen Systems der chemischen Elemente ausgewählt sind.
18. Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Carboxyl- beziehungsweise Phosphonsäuregruppen als Ammoniumsalz oder als Salze von primären, sekundären oder tertiären Aminen, als Salz eines Polyamins mit primären, sekundären oder tertiären Amingruppen, oder als Salz eines Polymeren mit Aminogruppen in wiederkehrenden Strukturelementen ausgebildet sind.
19. Verfahren zur Herstellung von Chitosanderivaten gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Chitosan mit insgesamt mindestens 2 Strukturelementen der Formeln IV und V in statistischer Verteilung,



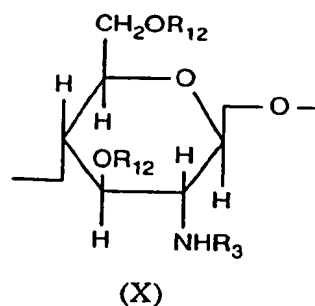
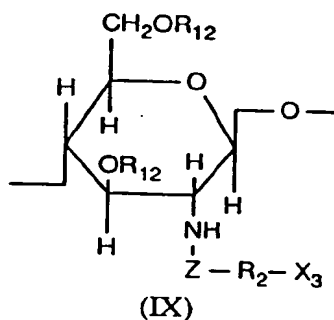
worin R_3 für Acetyl oder H steht, wobei das Chitosan 30 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel IV und 70 bis 0 Mol-% der Strukturelemente der Formel V enthält, bezogen auf 1 Mol des Chitosans, in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels mit mindestens 30 Mol-% eines Lactons der Formeln VI, VII oder VIII, bezogen auf das Chitosan,



umsetzt, worin R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 und R_{10} die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, Z_1 für $=\text{CO}$

oder $=\text{SO}_2$ steht, $\text{X}_1\text{-CCl}_3$, $\text{-CO}_2\text{R}_{11}$, $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{11}$ oder $\text{-CH}_2\text{PO}(\text{OR}_{11})_2$ bedeutet, $\text{X}_2\text{-CO}_2\text{R}_{11}$ darstellt, und R_{11} der um die Hydroxylgruppe verminderte Rest eines Alkohols mit 1 bis 20 C-Atomen bedeutet, und die erhaltenen Chitosanderivate, worin X_1 für -CCl_3 steht, unter alkalischen Bedingungen unter Bildung der entsprechenden Carbonsäuresalze hydrolysiert, die Carbonsäuresalze und Ester gegebenenfalls in die entsprechenden Säuren überführt und die Säuren gegebenenfalls in Salze überführt.

20. Verfahren gemäss Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei Temperaturen von 0 bis 150 °C durchgeführt wird.
21. Verfahren gemäss Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei Temperaturen von 10 bis 120 °C durchgeführt wird.
22. Verfahren gemäss Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei Temperaturen von 20 bis 100 °C durchgeführt wird.
23. Verfahren gemäss Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel cyclische Ether, N-alkylierte Säureamide und Lactame, Sulfoxide und Sulfone verwendet.
24. Verfahren gemäss Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktionsprodukte mit CCl_3 -Gruppen mit wässrigen Alkalimetallbasen hydrolysiert.
25. Verfahren gemäss Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ester mit Alkalimetallbasen zu den Säuren hydrolysiert oder Benzylester zu Säuren hydriert.
26. Verfahren gemäss Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man die Säuren mit Metallsalzen, Ammoniak, Mono- oder Polyaminen oder polymeren Aminen in Salze umwandelt.
27. Chitosanderivate mit Strukturelementen der Formeln IX und X in statischer Verteilung.



worin die R_{12} unabhängig voneinander für H oder den Rest $\text{-Z-R}_2\text{-X}_3$ stehen, R_3 H oder Acetyl darstellt, Z für -CO- oder $\text{-SO}_2\text{-}$ steht, $\text{X}_3\text{-CCl}_3$ bedeutet und $\text{R}_2\text{-CHR}_4\text{CR}_5(\text{OH})\text{-}$ darstellt, R_4 -H , -OH , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ist, und R_5 H oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeutet, wobei das Chitosanderivat insgesamt mindestens 2 Strukturelemente enthält und bezogen auf 1 Mol des Chitosanderivats 30 bis 100 Mol.-% Strukturelemente der Formel IX und 70 bis 0 Mol.-% Strukturelemente der Formel X enthält.

28. Chitosanderivate gemäss Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass R_{12} für H steht.
29. Chitosanderivate gemäss Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass Z für -CO- steht.
30. Chitosanderivate gemäss Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{-}$ oder $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{-}$ bedeutet.
31. Chitosanderivate gemäss Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass sie insgesamt mindestens 4 Strukturelemente enthalten.
32. Chitosanderivate gemäss Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Oligomer 4 bis 50 Strukturelemente enthalten.

33. Chitosanderivate gemäss Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Oligomer 6 bis 30 Strukturelemente enthalten.
- 5 34. Chitosanderivate gemäss Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass sie 50 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel IX und 50 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel X enthalten.
35. Chitosanderivate gemäss Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass sie 60 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel IX und 40 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel X enthalten.
- 10 36. Vernetzte Chitosanderivate, erhältlich durch die Umsetzung von Chitosanderivaten gemäss Anspruch 1 mit mindestens einem Polyepoxid, das durchschnittlich mindestens zwei Epoxidgruppen im Molekül enthält.
- 15 37. Vernetzte Chitosanderivate gemäss Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Polyepoxiden um glycidylierte aliphatische Diole und Polyoxaalkylendiole, Novolake, Hydantoine, Aminophenole, Bisphenole und aromatische Diamine oder cycloaliphatische Epoxidverbindungen handelt.
38. Vernetzte Chitosanderivate gemäss Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Polyepoxiden um wasserlösliche glycidylierte aliphatische Diole und Polyoxaalkylendiole handelt.
- 20 39. Verfahren zur Verhinderung von Haftung und/oder Bildung von festen Belägen auf anorganischen oder organischen Substraten, bei dem man einer Flüssigkeit oder einem Mittel, das sich in Kontakt mit einem anorganischen oder organischen Substrat befindet, eine wirksame Menge eines Chitosanderivates gemäss Anspruch 1 zusetzt.
- 25 40. Verwendung der Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, besonders der Säuren oder Alkalimetallsalze, zur Verhinderung von Haftung und/oder Bildung von festen Belägen auf anorganischen oder organischen Substraten.
- 30 41. Verwendung der Chitosanderivate gemäss Anspruch 1, besonders der Säuren oder Alkalimetallsalze, als Befeuchtungsmittel der Haut und von Schleimhäuten.

35

40

45

50

55



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 563 013 A3**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 93810197.9

(51) Int. Cl.⁵: **C08B 37/08**, A61K 7/48,
C08J 5/18, C08B 37/00,
// C08L5/08

(22) Anmeldetag: 18.03.93

(30) Priorität: 27.03.92 CH 981/92

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.09.93 Patentblatt 93/39

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

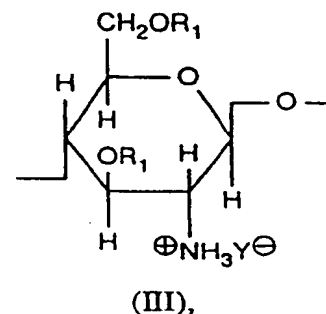
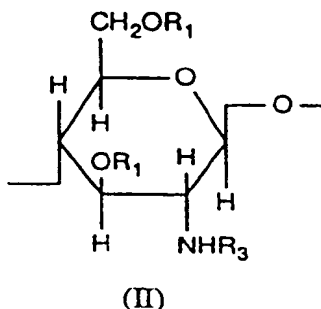
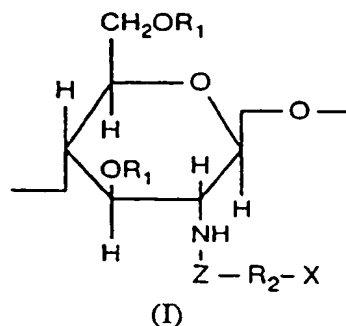
(88) Veröffentlichungstag des später
veröffentlichten Recherchenberichts: 20.04.94
Patentblatt 94/16

(71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

(72) Erfinder: Lohmann, Dieter, Dr.
Mittelweg 56
CH-4142 Münchenstein (CH)
Erfinder: Randell, Donald Richard, Dr.
75 Mauldeth Road, Heaton Mersey
Stockport, Cheshire (GB)

(54) N-Substituierte Chitosanderivate, ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung.

(57) Chitosanderivate mit Strukturelementen der Formeln I, II und III in statistischer Verteilung,



worin die R₁ unabhängig voneinander für H oder den Rest -Z-R₂-X stehen, R₃ H oder Acetyl darstellt, Y das Anion O-Z-R₂-X bedeutet, und

(a) Z für -CO- oder -SO₂- steht, X -CO₂H, -CH₂CO₂H oder -CH₂PO(OH)₂ bedeutet und R₂-CHR₄CR₅(OH)- darstellt, R₄ -H, -OH, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkyl ist, und R₅ H oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, oder

(b) Z für -CO- steht, X -CO₂H bedeutet und R₂ -CHR₆-CHR₇-CH(OH)- oder -CHR₆-CHR₉-CHR₁₀-CH(OH)- darstellt, R₆, R₇, R₈ und R₁₀ unabhängig voneinander -H, -OH, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy und R₉ -H, -OH, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder -CO₂H bedeuten,

sowie deren Ester und Salze, wobei das Chitosanderivat insgesamt mindestens 2 Strukturelemente enthält und bezogen auf ein Mol des Chitosanderivats 30 bis 100 Mol-% Strukturelemente der Formel I, 60 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel II und 30 bis 0 Mol-% Strukturelemente der Formel III enthalten sind, und sich die Molprozentage zu 100 % addieren. Sie eignen sich als Befeuchtungsmittel und zur Verhinderung von Haftung und/oder Bildung von festen Belägen auf anorganischen oder organischen Substraten.

EP 0 563 013 A3

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 81 0197

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 8, 24. Februar 1975, Columbus, Ohio, US; abstract no. 45565x, ANIKEEVA A. N. ET AL. 'Complex salts of chitosan or its derivatives' Seite 143 ;Spalte 45 ; * Zusammenfassung * & DATABASE WPI Week 7503, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 05216W * Zusammenfassung * & SU-A-419 529 (INSTITUTE OF HIGH-MOLECULAR WEIGHT COMPOUNDS) 15. März 1974	1-14	C08B37/08 A61K7/48 C08J5/18 C08B37/00 //C08L5/08
Y	--- DATABASE WPI Week 6600, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 28468F & SU-A-187 012 (LENINGRAD CHEM PHARM INST) * Zusammenfassung *	1-41	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5)
D,Y	--- DE-A-34 32 227 (WELLA AG) * Seite 5, Zeile 28 - Seite 6, Spalte 26 *	1-41	C08B
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 9, 28. August 1967, Columbus, Ohio, US; abstract no. 43395h, F.L.LUKNITSKII ET AL. 'Synthesis and reactions of beta-lactones.' Seite 4060 ;Spalte 43 ; * Zusammenfassung * & ZH. ORG. KHIM. Bd. 3, Nr. 5 , 1967 Seiten 794 - 798 --- -/--		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 3. Februar 1994	Prüfer Lensen, H
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 150 (03/92) (P4/C01)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 81 0197

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
D,A	EUR. POLYM. J. Bd. 25, Nr. 4, 1989 Seiten 379 - 384 E. LOUBAKI ET AL. 'Modification chimique du Chitosane avec la delta-Gluconlactone, la beta-propiolactone et le glycidol' -----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 3. Februar 1994	Prüfer Lensen, H
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1503 (01.82) (P01C01)